

第 105 回日本精神神経学会総会

教 育 講 演

AD-FTLD スペクトラム ——リスク遺伝子から見た神経変性疾患の新しい理解——

武 田 雅 俊 (大阪大学医学系研究科精神医学)

1. はじめに

認知症は、記憶障害と判断力障害のために、職業上および日常生活上に著しい障害を呈する疾患と定義されている。認知症の患者数は、全世界で 2,430 万人、毎年 460 万人の新しい患者が発症しており¹⁴⁾、患者数の多さ、障害の大きさ、罹病期間の長さからみて、人類が取り組むべき「最大の悪性疾患」とも言える。我が国において、現時点での認知症患者数は 150 万人であるが、平均余命の延長とともに増加し続けており、2050 年には 350 万人に達する。

アルツハイマー病 (AD) は、認知症の 50~70 % を占める最も頻度の高い一次変性性認知症である。AD の発症を規定する危険因子として、高齢、女性、家族歴、頭部外傷、教育歴が挙げられる。年齢は最大のリスクであり、65 歳以上では AD の有病率は年齢とともに急激に増加し、5 歳毎に 2 倍ずつの増加を示し、85 歳以上においては 40 % にも達する⁴⁾。AD およびその他の代表的な神経変性性認知症の特徴を表 1 に示す。

AD は、記憶力障害で発症し、次第に失語、失行、失認、遂行機能障害などの大脳皮質の機能障害を呈し、判断力の低下を呈する。びまん性レビー小体病 (DLB) は、65 歳以上においては AD について頻度の高い疾患である。DLB は、変動する認知機能、具体的な幻視、パーキンソン症状

が特徴であり、大脳皮質神経細胞に出現するレビー小体が特徴的である。前頭側頭葉性変性症 (FTLD) は 65 歳以下では AD について頻度が高い認知症である¹⁶⁾。人格変化、脱抑制、行動異常と言語障害とが前景となり、初期において記憶は保持されている。FTLD は昔から初老期認知症として知られているピック病を含む上位概念であり、その疾患分類についてさまざまな議論がなされている。FTLD を大きく前頭側頭型認知症 (FTD)、進行性非流暢性失語症 (PA)、意味性認知症 (SD) に区分し、FTD の下位分類として、前頭葉変性型 (FLD)、ピック病型、運動ニューロン型 (MND) に分けることが多い (図 1)。

2. AD と FTLD の遺伝子

AD は遺伝的には複雑かつ雑多な疾患である。約 10 % が若齢発症型であり、そのうち約 60 % は常染色体優性遺伝性である (表 2)。これまで、アミロイド前駆体蛋白 (APP)¹⁵⁾、プレセニリン 1 (PSEN1)³⁵⁾、プレセニリン 2 (PSEN2)²⁴⁾ の変異が家族性アルツハイマー病の原因遺伝子 (FAD) として同定されている。AD の基本病理過程は、アミロイドカスケード仮説によれば、APP から β セクレターゼ (BACE 1) および γ セクレターゼにより β アミロイドが切り出される過程とされている。プレセニリンはニカストリ

表 1

疾患名	略号	主たる臨床症状	主たる変性部位	主たる病変, 沈着蛋白
アルツハイマー病	AD	記憶障害, 皮質性認知障害 (失語, 失行, 失認, 遂行障害)	大脳皮質, 海馬, 扁桃体, 前脳基底核,	老人斑 (β アミロイド), 神経原線維変化 (NFT), 変性突起
レビー小体病	DLB	皮質下認知障害, パーキンソン症状, 幻視, 睡眠障害, 認知機能の変動	辺縁系皮質, 前脳基底核, 扁桃体, 脳幹	レビー小体 (α シヌクレイン)
前頭側頭葉性変性症	FTLD	皮質性認知障害, 行動・人格の異常, 言語障害, パーキンソン症状, 運動ニューロン障害	前頭葉と側頭葉の限局性萎縮, 海馬, 扁桃体, 基底核	細胞質内, 核内封入体 (TDP-43), ピック球 (tau), パルーンニューロン (ニューロフィラメント)
進行性核上性麻痺	PSP	皮質下認知障害, パーキンソン症状, 垂直性注視麻痺, ジストニア, 球麻痺	基底核, 視床下核, 脳幹, 小脳	神経原線維変化 (tau), タフトアストログリア (tau)
皮質基底核変性症	CBD	皮質/皮質下認知障害, 非対称性運動機能障害, 失行, ジストニア, 失語	大脳皮質, 大脳基底核, 脳幹	神経原線維変化, ニューロビルスレッド, アストロサイトブラック, パルーンニューロン
脊髄側索硬化症	ALS	痙性麻痺, 筋力低下と萎縮, 球麻痺	運動皮質, 脳幹, 脊髄運動ニューロン	細胞質, 核内封入体 (TDP-43)

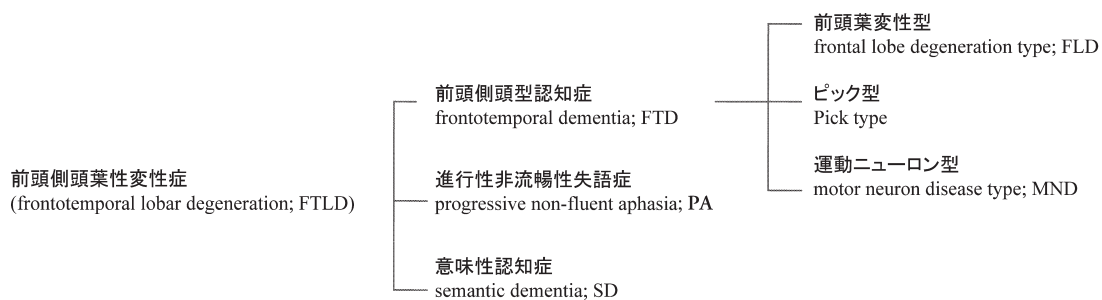


図 1

表 2 アルツハイマー病 (AD) の原因

原因	頻度
染色体異常 (ダウン症候群)	<1%
家族性	~25%
若齢発症型 (AD1, AD3, AD4)	<2%
高齢発症型 (AD2)	15~25%
孤発性 (遺伝要因と環境要因の相互作用による発症を含む)	~75%

ン、Aph-1, Pen-2 とともに γ セクレターゼ複合体を形成するが、プレセニリンは、その分子構造の中に γ セクレターゼ活性を担っている最も重要な分子である¹¹⁾。 γ セクレターゼにより、アミノ酸数の異なるいくつかの β アミロイドが切り出されるが、 β アミロイド 40 は最も大量にあり、 β アミロイド 42 は重合しやすく神経細胞毒性を有する。

家族性 AD において、 β アミロイドの切り出しに関与する基質 (APP) およびプロテアーゼ (PSEN1, PSEN2) に変異が見いだされたことから、アミロイドカスケード仮説が提唱された¹⁸⁾。この仮説では、脳内 β アミロイドの産生、プロセッシング、排泄の異常により、 β アミロイドの沈着が起こり、アミロイド沈着とそれに引き続く神経原線維変化 (NFT) 形成、神経細胞の変性が惹起され、AD の病理過程が惹起されると考えられている。

高齢発症 AD の大部分 (75 %) は孤発性であるが、一部分には家族性の発症も知られており³⁾、高齢発症 AD の発症にはアポリポ蛋白 E4 (APOE) の関与が示されている⁴⁰⁾。APOE ϵ 4 アリルを 1 本持つ人では AD 発症のリスクが 3 倍に、2 本持つ人では 15 倍に上昇する¹²⁾。APOE ϵ 4 アリルは、AD 発症のリスクを高めるだけでなく、AD の発症年齢を引き下げること⁸⁾、治療に対する反応性が悪いことなどが報告されている²⁶⁾。

アポリポ蛋白 E は脂質代謝に関与する蛋白であるが、AD の発症機構については十分に解明されていない。アポリポ蛋白 E は、コレステロール輸送、酸化ストレス、突起伸長、タウリン酸化、 β アミロイドの重合・代謝への関与が推定されており、APOE ϵ 4 アリルを有すると、 β アミロイド沈着量が増加すること¹²⁾、APOE ϵ 4 アリルを有する健常高齢者においても β アミロイドの量が増加していることが知られている³¹⁾。

FTLD は 50 歳代、60 歳代の若齢発症が多い。AD 以上に遺伝性の発症が知られており、FTLD の約 40~50 % は家族性とされている。この 10 年

間に FTLD の発症に関与する遺伝子が続けて同定された³⁰⁾。まず、家族性の前頭側頭型認知症の一亜型でパーキンソニズムを呈し 17 番染色体上の遺伝子部位と強い連鎖を示す家系 (FTDP-17) の解析から、1998 年に原因遺伝子としてのタウ (MAPT) の変異が見出された²²⁾。これは、FTLD を特徴づける抗タウ抗体陽性の封入体 (FTLD-tau) の形成にタウの変異が関与していることを示したものであり、AD におけるアミロイドカスケードとの関係で言うと、 β アミロイドの関与がなくても、神経原線維変化 (NFT) や神経細胞変性が起こりうることを示した新しい知見であった。FTLD を特徴づける病理学的変化としてタウ陽性の FTLD-tau とユビキチン陽性かつタウ陰性の FTLD-U とがあることが知られており、その後も長い間 FTLD-U の構成蛋白についての検討が進められていた。2004 年に valosin-containing protein (VCP) が⁴⁵⁾、2005 年に charged multi-vesicular body protein (CHMP2B) が³⁷⁾、FTLD-U の形成に関与する遺伝子として同定されたが、これらの遺伝子変異により発症する FTLD はごく少数であり、その後も FTLD の発症に関与する遺伝子の検索が続けられてきた。

3. プログラニュリン (PGRN) と TDP-43

タウ蛋白はマイクロチュブル付随蛋白の一つであり、マイクロチュブルの重合と機能維持に重要な蛋白である。過剰リン酸化されたタウは、AD の神経原線維変化の構成蛋白であり、かつ前述したように FTLD のピック小体の構成蛋白でもある。FTDP-17 家系におけるタウ遺伝子 (MAPT) 変異の同定は大きな知見であったが、タウ変異により説明できる FTLD は一部分であり、引き続き FTLD の発症に関与する遺伝子の検索が続けられ、ようやく 2006 年に MAPT から 1.7 Mb のすぐ近くに位置するプログラニュリン (GRN) 遺伝子変異が同定された^{2,10)}。

プログラニュリン (PGRN) は, acrogrn, epithelin precursor, proepithelin などの名称で

呼ばれていたエピセリンファミリーの成長因子である。シグナルペプチドに続く7.5回の繰り返し構造を有する分泌蛋白であり、プログラニユリンはプロテアーゼにより切断され、約6 kDaのペプチドに切断されるのであるが、それぞれのペプチド（グラニユリンA-Gとパラグラニユリン）はS-S結合により4本ずつが畳み合わされた構造となり、分化、創傷治癒、炎症、腫瘍などにおける作用を担っている^{19,20)}。現時点では脳内でのプログラニユリン、グラニユリンの生物学的作用についてはほとんど知られていないが、プログラニユリンの神経成長因子としての作用が推定されている⁴²⁾。

現時点でFTLDの199家系において66種類のプログラニユリン遺伝子変異が同定されている。変異はエクソン13以外のすべてのエクソンにわたっており、ナンセンス変異（14種）、スプライスサイト変異（11種）、フレームシフトをきたす挿入/欠失変異（34種）が知られている。このような変異はGRN機能が半分に低下したロス・オブ・ファンクション（LOF）によりFTLDが発症することを示唆している。さらに重要なことは、GRN変異はFTLDだけでなく、AD、ALS、PDなどの神経変性疾患においても見出されるという事実であり、RGNのLOFはいろいろな病態において神経変性を惹起する可能性が示唆されている。

GRN遺伝子の同定からほどなくして、核内蛋白であるTDP-43がFTLD-Uの主要な構成蛋白であることが見出された²⁹⁾。GRN変異により発症しているFTLD脳には、過剰リン酸化を受け、ユビキチン化を受けたTDP-43由来のペプチドが核内および細胞質内の封入体として沈着していることが明らかにされた。

TAR-DNA binding protein 43（TDP-43）は全ての組織に一般的に発現している核内蛋白であり、転写、スプライシング、mRNA安定性などへの関与だけでなく⁶⁾、マイクロRNA（miRNA）の生合成にも関与している¹⁷⁾。もともとTDP-43の沈着はALSにおいて見出された

ものであり、その後の検討によりADやDLBの一部にもTDP-43陽性の沈着が観察されていること^{1,25,28)}を考えると、FTLDやALSに限らず、ADやDLBにおいてもTDP-43あるいはその遺伝子（TARDBP）の関与が推定される。現在までのところ、TARDBPの変異はFTLDやADには見出されていないが、家族性および孤発性ALS患者においていくつかの変異が報告されており、このような疾患における神経変性過程にTARDBPの関与が推定されている^{23,39)}。

FTLDの発症に関わる遺伝子として、MAPT、GRN、TARDBPが同定されたが、さらに運動ニューロン疾患を伴うFTLD家系には9p21-13との関連が示されており、この位置にある未同定の遺伝子の関与が推定されている^{27,43)}。

以上述べたADおよびFTLDの発症にかかわる遺伝子変異の同定の知見は、神経変性機序の解明に大きな示唆を与えることとなった。もちろん現時点でのこのような遺伝子の関与から示されるADおよびFTLDの神経変性過程の理解は、大多数を占める孤発性ADおよび孤発性FTLDの発症機構を直接示すものではないが、家族性ADおよび家族性FTLDの発症機序の理解は孤発性認知症の理解にも大きなヒントとなることが期待されている。

4. コピー数変異（CNV）、miRNAと神経変性

コピー数変異（copy number variation：CNV）は、ゲノムに見られる1 kb以上の繰り返しであり複数の遺伝子のコピー数の変異であるが、以前に考えられていたよりも多数のCNVが知られるようになり、今では7,000個以上の遺伝子について2万個以上のCNVがあることが知られている。

2006年に、CNVのスクリーニングにより家族性ADの5家系においてAPP遺伝子を含む領域のCNVが報告された³⁴⁾。0.58～6.37 Mbの5～12遺伝子を含む領域のCNVであったが、表現型はいずれもCAAを伴うADであった。この事実、APPのコピー数の増加によりADが発

症しうることを示している³⁸⁾。考えてみると、もともとダウン症は染色体異常により 21q21 領域の重複により発症する疾患であるが、この領域には APP が含まれており、一定年齢以上生存したダウン症には AD の病理が起こる。この事実も APP 遺伝子の重複により AD の病理が起こることの一例である⁴⁶⁾。また遺伝性 PD における α シヌクレイン遺伝子の CNV 多型も報告されている^{7,36)}。

これらの知見は、異常蛋白の沈着により起こる神経変性疾患の発症機序として、特定の遺伝子のコピー数の増加が原因として考えられることを示唆している。APP 遺伝子のコピー数の増加により家族性 AD が起こりうることを示唆するだけでなく、アミロイドカスケード仮説を支持する知見でもある。さらに 50 % 程度の APP 発現量の上昇は、CNV によらずとも、さまざまな 5'-あるいは 3'-領域の変異によっても起こりうるので、このような APP 発現量の増加は AD のリスクを増大させうるとも考えられる。実際に APP のプロモーター領域の変異により、APP 発現レベルが 1.2~1.8 倍増加している AD 家系が、オランダとベルギーで見出されている^{5,41)}。

遺伝子の重複だけでなく、家族性 AD や FTLD の家系において原因遺伝子の部分的な欠失が見出されている。たとえば、PSEN1 のエクソン 9 の欠失は、脳実質内の大量のコットンウールプラークを特徴とする AD の亜型を引き起こす⁹⁾。FTLD 家系における PGRN と MAPT の欠失も報告されている³³⁾。MAPT の部分欠失がエクソン 6~9 の領域に報告されているが³²⁾、この部分欠質により産生されるタウは、マイクロチューブルとの結合が低下しており、MAP1B とより強く結合することが示されている。このような部分欠失遺伝子によりコードされるタウも神経変性の原因となりうる。

近年マイクロ RNA (miRNA) についての知見が蓄積されてきた。miRNA は内因性の小さな RNA であり、mRNA の分解を促進し、あるいは標的 RNA に結合して転写後の遺伝子発現を抑

制していると考えられている。ヒトゲノムには 1,000 種類以上の miRNA があり 30 % 以上の遺伝子発現に関与していると推定されているが、脳では他の組織以上に多種類の miRNA が存在している。実際に、miRNA アレイを用いた検索により、AD における miR-107 の特異的な低下が報告された⁴⁴⁾。この miR-107 の低下は AD の病理と相関していること、miR-107 は BACE1 の mRNA と結合し、miR-107 の低下により、BACE1 mRNA レベルが上昇することが示されている。このことから、miRNA の減少により BACE1 mRNA の発現レベルの上昇が起こり、AD の病理過程を惹起すると考えられる。最近、AD と健常者のプールされた miRNA アレイの検討結果が報告され、特定の miRNA (miR-146a) の上昇が報告されている²⁵⁾。

以上述べた知見は、特定の蛋白の産生増加や発現レベルの変化は、それだけで神経変性のリスクを高め、AD や FTLD などの神経変性疾患を惹起させる可能性を示唆している。このような AD についての病理過程を図 2 に示す。

5. AD-FTLD スペクトラム

AD の異常沈着蛋白には、 β アミロイド蛋白 ($A\beta$) とタウ蛋白がある。 β アミロイドは AD の老人斑のコアおよびアミロイドアンギオパチー (CAA) の血管壁に沈着している。タウは神経原線維変化 (NFT) として、変性した神経細胞体、あるいはゴースタングルあるいは変性突起 (dystrophic neurite) として沈着している。一方、FTLD においては、ピック小体の中にタウの沈着が認められ (FTLD-tau)、ユビキチン陽性の沈着物として、細胞質内あるいは核内に TDP-43 が沈着している (FTLD-U)。

APP ミスセンス変異は、これまで 32 種類が報告されている。その多くは AD 病理を惹起する。代表的なところでは、KM670/671 NL のスウェーデン変異、V717I, P, G のロンドン変異、V715M のフランス変異、V715A のドイツ変異、I716V のフロリダ変異などが知られている。

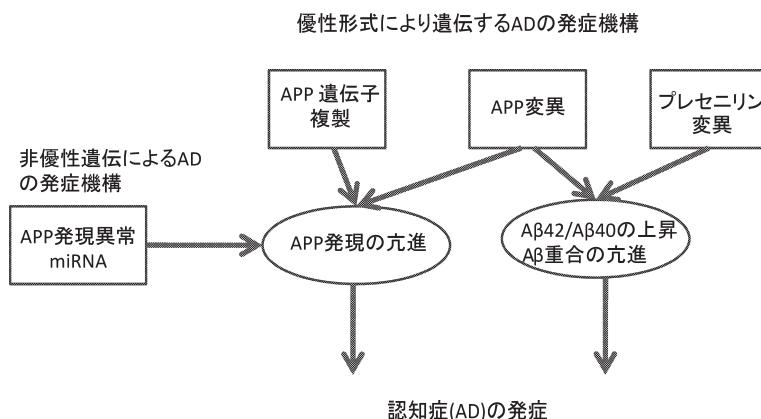


図2 ADの発症病理

Rademakers, et al.: Trends in Neurosciences, 32; 451-461, 2009 より改変

APP 変異は AD だけでなく、遺伝性出血性アミロイドアンギオパチー (HCHWA-D) (E693Q), CAA 病理 (Italian E693K), CAA と AD の病理 (Flemish A692G) などの CAA 病理をも惹起する。

PSEN 変異は現時点で 177 種類が報告されている。PSEN1 変異の大部分は若齢発症 AD の臨床症状を呈する。PSEN1 変異はかなり強い病理性を有しているらしく、最年少では 24 歳発症の AD も報告されている。一方、PSEN1 変異の中には、L113P, G183V, insArg352 のように FTLD の臨床症状を呈するものがある

MAPT 変異は 44 種類の変異が、主としてエクソン 9~13 にミスセンス変異、エクソン 10 と 11 の間のイントロンに見出されている。MAPT 変異の主たる臨床症状は FTLD であり、定型的なピック球、神経細胞あるいはグリア細胞内の封入体 (FTLD-tau) を呈する。MAPT 変異は、臨床的には極めて幅広い症状を呈することが特徴である。パーキンソン症状が前景にでる FTLD (FTDP-17)、行動異常が前景にある FTLD、失語が前景にある FTLD だけでなく、変異によっては AD 類似の臨床症状を呈する。たとえば MAPT R406W 変異は、記憶障害で発症するが、後期になると FTLD の症状を呈する。

MAPT 変異により惹起される FTLD-tau 封入体を呈する FTLD は、全体の 25 % ほどであり、大部分の FTLD ではタウ陰性、ユビキチン陽性の封入体 (FTLD-U) が見られる。FTLD-U の構成蛋白は TDP-43 であることが明らかになり、続いてその発症機序に PGRN の LOF が関与していることが明らかにされた。PGRN 変異は家族性 FTLD の約 25 % を説明するし、これは MAPT の頻度とほぼ同じくらいである。MAPT 変異と PGRN 変異による FTLD の発症年齢は非常にばらつきが大きい。MAPT 変異は 20~70 歳代までにわたり、PGRN 変異も 30~80 歳代にわたっているが、平均発症年齢を比較すると、PGRN 変異は 61 ± 9 歳であり、MAPT 変異の 48 ± 10 歳と比較して発症年代は遅い。さらに、PGRN 変異の中には AD の臨床症状を呈するもの、あるいは ALS の臨床症状を呈するものもある。

これまでに述べた様に異常蛋白の蓄積を呈する神経変性疾患の発症機構にはかなり共通した機序が考えられる。APP は β セクレターゼおよび γ セクレターゼによる切り出しを受けて β アミロイドとして老人斑あるいは CAA 血管壁に沈着し、MAPT は過剰なリン酸化と部分切断を受けて PHF あるいは変異突起として沈着し、TDP-43

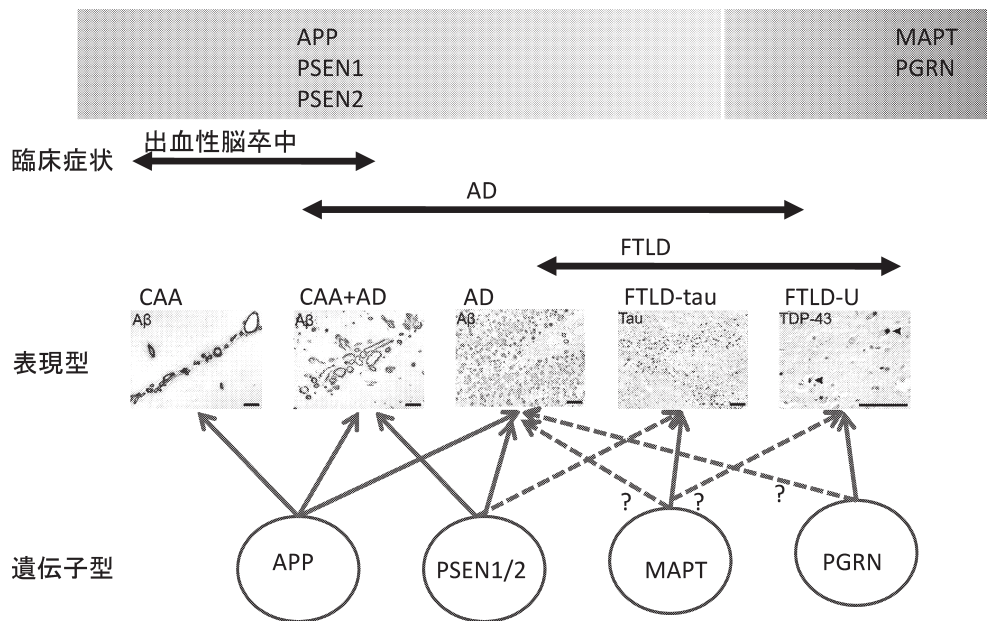


図3 AD-FTLD スペクトラム
Zee, et al: Neurology, 71; 1191-1197, 2008 より改変

も過剰リン酸化, ユビキチン化, 部分分解を受けて FTLD-U の構成蛋白としては核内あるいは細胞質内に沈着している。そして, PSEN の 177 種あるいは PGRN の 68 種類の変異はほとんど遺伝子全体にわたるロス・オブ・ファンクション (LOF) 変異である。PSEN の LOF 変異は主として β アミロイドと NFT の沈着を惹起し, PGRN の LOF 変異は FTLD-tau と FTLD-U の沈着を惹起する。しかしながら少数例ではあっても図 3 に示したような AD-FTLD の間の移行型とも言えるような臨床症状を呈する変異が知られていることは, AD-FTLD の発症機構に共有される過程があることを推察させる。

文 献

- 1) Amador-Ortiz, C., et al.: TDP-43 immunoreactivity in hippocampal sclerosis and Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 61; 435-445, 2007
- 2) Baker, M., et al.: Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to

chromosome 17. *Nature*, 442; 916-919, 2006

- 3) Bird, T.D.: Genetic aspects of Alzheimer disease. *Genet Med*, 10; 231-239, 2008
- 4) Breteler, M.M., et al.: Epidemiology of Alzheimer's disease. *Epidemiol Rev*, 14; 59-82, 1992
- 5) Brouwers, N., et al.: Genetic risk and transcriptional variability of amyloid precursor protein in Alzheimer's disease. *Brain*, 129; 2984-2991, 2006
- 6) Buratti, E., Baralle, F.E.: Multiple roles of TDP-43 in gene expression, splicing regulation, and human disease. *Front Biosci*, 13; 867-878, 2008
- 7) Chartier-Harlin, M.C., et al.: α -Synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. *Lancet*, 364; 1167-1169, 2004
- 8) Corder, E.H., et al.: Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 261; 921-923, 1993
- 9) Crook, R., et al.: A variant of Alzheimer's disease with spastic paraparesis and unusual plaques due to deletion of exon 9 of presenilin 1. *Nat Med*, 4; 452-455, 1998

- 10) Cruts, M., et al. : Null mutations in progranulin cause ubiquitinpositive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature*, 442 ; 920-924, 2006
- 11) De Strooper, B. : Aph-1, Pen-2, and Nicastrin with Presenilin generate an active gamma-Secretase complex. *Neuron*, 38 ; 9-12, 2003
- 12) Drzezga, A. et al. : Effect of APOE genotype on amyloid plaque load and gray matter volume in Alzheimer disease. *Neurology*, 72 ; 1487-1494, 2009
- 13) Farrer, L.A., et al. : Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *J Am Med Assoc*, 278 ; 1349-1356, 1997
- 14) Ferri, C.P., et al. : Global prevalence of dementia : a Delphi consensus study. *Lancet*, 366 ; 2112-2117, 2005
- 15) Goate, A., et al. : Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*, 349 ; 704-706, 1991
- 16) Graff - Radford, N.R., Woodruff, B.K. : Frontotemporal dementia. *Semin Neurol*, 27 ; 48-57, 2007
- 17) Gregory, R.I., et al. : The Microprocessor complex mediates the genesis of microRNAs. *Nature*, 432 ; 235-240, 2004
- 18) Hardy, J. : Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. *Trends Neurosci*, 20 ; 154-159, 1997
- 19) He, Z., and Bateman, A. : Progranulin (granulin-epithelin precursor, PC-cell-derived growth factor, acrogranin) mediates tissue repair and tumorigenesis. *J Mol Med*, 81 ; 600-612, 2003
- 20) He, Z., et al. : Progranulin is a mediator of the wound response. *Nat Med*, 9 ; 225-229, 2003
- 21) Higashi, S., et al. : Concurrence of TDP-43, tau and a-synuclein pathology in brains of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Brain Res*, 1184 ; 284-294, 2007
- 22) Hutton, M., Lendon, C.L., Rizzu, P., et al. : Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature*, 393 ; 702-705, 1998
- 23) Kabashi, E., et al. : TARDBP mutations in individuals with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet*, 40 ; 572-574, 2008
- 24) Levy-Lahad, E., et al. : Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science*, 269 ; 973-977, 1995
- 25) Lukiw, W.J., et al. : An NF-kB-sensitive micro RNA-146amediated inflammatory circuit in Alzheimer disease and in stressed human brain cells. *J Biol Chem*, 283 ; 31315-31322, 2008
- 26) Mahley, R.W., et al. : Apolipoprotein E4 : a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103 ; 5644-5651, 2006
- 27) Morita, M., et al. : A locus on chromosome 9p confers susceptibility to ALS and frontotemporal dementia. *Neurology*, 66 ; 839-844, 2006
- 28) Nakashima-Yasuda, H., et al. : Co-morbidity of TDP-43 proteinopathy in Lewy body related diseases. *Acta Neuropathol*, 114 ; 221-229, 2007
- 29) Neumann, M., et al. : Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, 314 ; 130-133, 2006
- 30) Rademakers, R., Hutton, M. : The genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 7 ; 434-442, 2007
- 31) Reiman, E.M., et al. : Fibrillar amyloid-b burden in cognitively normal people at 3 levels of genetic risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106 ; 6820-6825, 2009
- 32) Rovelet-Lecrux, A. : Partial deletion of the MAPT gene : a novel mechanism of FTDP-17. *Hum Mutat*, 30 ; E591-E602, 2009
- 33) Rovelet-Lecrux, A., et al. : Deletion of the progranulin gene in patients with frontotemporal lobar degeneration or Parkinson disease. *Neurobiol Dis*, 31 ; 41-45, 2008
- 34) Rovelet-Lecrux, A., et al. : APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nat Genet*, 38 ; 24-26, 2006
- 35) Sherrington, R., et al. : Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*, 375 ; 754-760, 1995
- 36) Singleton, A.B., et al. : a-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science*, 302 ; 841,

2003

37) Skibinski, G., et al.: Mutations in the endosomal ESCRTIII complex subunit CHMP2B in frontotemporal dementia. *Nat Genet*, 37; 806-808, 2005

38) Sleegers, K., et al.: APP duplication is sufficient to cause early onset Alzheimer's dementia with cerebral amyloid angiopathy. *Brain*, 129; 2977-2983, 2006

39) Sreedharan, J., et al.: TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, 319; 1668-1672, 2008

40) Strittmatter, W.J., et al.: Apolipoprotein E: high-avidity binding to β -amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 90; 1977-1981, 1993

41) Theuns, J., et al.: Promoter mutations that increase amyloid precursor-protein expression are associated with Alzheimer disease. *Am J Hum Genet*, 78; 936-946, 2006

42) Van Damme, P., et al.: Progranulin functions

as a neurotrophic factor to regulate neurite outgrowth and enhance neuronal survival. *J Cell Biol*, 181; 37-41, 2008

43) Vance, C., et al.: Familial amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia is linked to a locus on chromosome 9p13.2-21.3. *Brain*, 129; 868-876, 2006

44) Wang, W.X. et al.: The expression of microRNA miR-107 decreases early in Alzheimer's disease and may accelerate disease progression through regulation of β -site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1. *J Neurosci*, 28; 1213-1223, 2008

45) Watts, G.D., et al.: Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Genet*, 36; 377-381, 2004

46) Wisniewski, K.E., et al.: Alzheimer's disease in Down's syndrome: clinicopathologic studies. *Neurology*, 35; 957-961, 1985
